

УДК 616.831-005.1/4-036.11-085

**Новые возможности мультимодальной фармакотерапии острого периода
ишемического инсульта.**

Дзяк Л.А., Зозуля О.А., Клигуненко Е.Н., Куш Е.А.

Инсульт – одна из ведущих причин смерти среди взрослых (1). Ежегодно в мире от инсульта умирает больше людей, чем от СПИДа, туберкулеза и малярии, взятых вместе (2). В 2005 году мировая заболеваемость инсультом составила 16 млн случаев и ожидается, что к 2030 году она достигнет 23 млн случаев в год. Это связано с постарением населения и экспотенциальным ростом заболеваемости вследствие удвоения ее с каждым десятилетием после 55 лет (3). Так, если среди лиц моложе 45 лет частота инсульта составляет 0,1-0,3 на 1000 человек в год, то у лиц старше 75 лет она достигает 12-20 случаев на 1000 человек в год (4,5,6).

Вместе с тем, инсульт выступает ведущей причиной серьезной утраты функциональной состоятельности без скидок на возраст, пол, этническое происхождение или страну (7). И если геморрагическая трансформация и отек головного мозга приводят к смерти в течение первой недели заболевания, то пневмонии, инфекции различной локализации, тромбоэмболические осложнения усугубляют течение отдаленных медицинских осложнений инсульта, которые проявляются развитием тревоги (14%), депрессии (16%), когнитивных нарушений (56%), повторного инсульта (9%), эпилептических припадков (3%) и потенциально могут быть предотвращены (8, 9). Считается (10, 11), что применение превентивных мультимодальных стратегий, направленных на улучшение восстановления после инсульта, является наиболее перспективным. Среди них – ранняя физическая активность и фармакотерапия. Последняя может быть направлена на поврежденные нейроны, глиальные клетки, сосуды, на повышение содержания нейромедиаторов: серотонина, дофамина, норадреналина.

Среди препаратов, уменьшающих частоту и тяжесть постинсультных проявлений все большее внимание привлекает амантадин (12), позиционируемый ранее только как противопаркинсоническое средство.

Теоретическим обоснованием применения амантадина (13, 14) является способность препарата активно стимулировать выделение дофамина из нейрональных депо, увеличивать чувствительность дофаминергических рецепторов к нейромедиатору при параллельной стабилизации специфических глутаматергических рецепторов. Последнее прерывает нарастание выброса глутамата, чем подавляет глутаматную эксайтотоксичность, лежащую в основе запуска патобиохимических механизмов постишемического каскада. Это способствует сокращению зоны «пенумбры», уменьшает сопутствующий ишемии и гипоксии нейромедиаторный дисбаланс, снижает энергетическую, белковую, электролитную дисрегуляцию, т.е. оказывает прямое церебропротективное действие.

Цель работы: изучение влияния сульфата амантадина (препарат ПК Мерц) на динамику неврологического дефицита и функциональное состояние больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое и лабораторное обследование 40 больных (26 мужчин и 14 женщин) с острым ишемическим инсультом (ИИ) в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст – $61,3 \pm 0,8$ лет). Диагноз острого ИИ устанавливали по данным неврологической клинической симптоматики, а также компьютерной томографии (компьютерный томограф Toshiba Action 16 TSX-031A).

Основной причиной острого ИИ у 77,5% пациентов были артериальная гипертензия, сахарный диабет, у 20% - нарушения сердечного ритма, у 10% больных в анамнезе было сопутствующее хроническое заболевание легких, 7,8% пациентов имели вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем).

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошло 14 пациентов, средний возраст

63,5±5,3 лет. Они получали стандартную терапию (приказ МОЗ Украины №602 от 03.08.2012 г. «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА») в течение 28 дней от начала заболевания. Во 2-ю (опытную) группу было включено 26 больных, средний возраст 58,6±4,7 лет. Все они на фоне стандартной терапии получали амантадина сульфат (ПК Мерц) по схеме ступенчатой терапии. Препарат начинали вводить через 12 часов от начала заболевания в/в 2 раза в сутки со скоростью 30 капель в 1 минуту в дозе 400 мг (1 флакон) в течение 3 дней заболевания. Затем переходили на таблетированную форму препарата, назначая его в дозе 200 мг 2 раза в сутки с 4-х по 10 сутки, 200 мг 1 раз в сутки - с 11 по 28 сутки заболевания.

Критерии включения пациентов в группы клинического обследования: возраст >18 лет, рандомизация в пределах 12 часов после развития острого ИИ, наявность очаговых симптомов, характерных для острого ИИ; данные нейровизуализации, подтверждающие диагноз острого ИИ; исходный уровень неврологического дефицита от 8 до 22 баллов по шкале NIHSS, нарушение сознания 9-12 баллов по ШКГ.

Критерии исключения: начало заболевания более, чем за 12 часов до поступления в клинику, наявность при нейровизуализации лакунарного инсульта, инфаркта мозжечка, субарахноидального, внутримозгового или внутрижелудочкового кровоизлияния, исходный уровень неврологического дефицита <8 или >22 баллов по шкале NIHSS, нарушения сознания менее 8 или более 12 баллов по ШКГ, сопутствующий острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность.

Степень нарушения неврологических функций оценивали во время госпитализации, через 1 сутки проведения интенсивной терапии, на 3, 5, 7, 14 и 21 сутки лечения по шкале NIHSS. Это позволяло оценить динамику регресса неврологического дефицита у больных. Начиная с 7 суток заболевания по индексу Бартела оценивали уровень ежедневной жизненной активности (функциональный статус), глобальный статус - по модифицированной шкале

Ренкина (МШР). На 21 сутки проводили короткое обследование когнитивных функций по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination).

Изучали стандартные лабораторные тесты: клинический анализ крови и мочи, печеночный и почечный комплексы, коагулограмму, электролиты, белок и сахар крови. Ежедневно записывали ЭКГ, контролировали сатурацию смешанной крови кислородом.

Терапевтическую эффективность ПК-Мерца оценивали на 21 день лечения по объему восстановления неврологических функций в баллах по шкалам NIHSS, МШР: высокая эффективность – регресс неврологического дефицита более, чем на 4 балла по NIHSS, восстановление жизнедеятельности по МШР – более, чем 1 балл; умеренная эффективность – регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS на 4 балла, восстановление жизнедеятельности по МШР на 1 балл; отсутствие эффекта – уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS менее, чем на 4 балла и, отсутствие динамики по МШР.

Для описания первичной базы данных использовали результаты описательной статистики. В случаях нормального закона распределения данных статистические характеристики были представлены в виде: объема выборки (n-количество наблюдений), средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

При поступлении у больных выявлены очаговые неврологические симптомы, которые появились остро в течение первых часов заболевания. Так, по шкале Fast у пациентов регистрировались нарушения речи, парез мимической мускулатуры, слабость руки (преимущественно слева). У 75% пациентов выявлена дисфагия в виде нарушения глотания. В целом, исходный уровень нарушения неврологических функций по шкале NIHSS составлял $16,5 \pm 2,4$ балла, не имел достоверного различия по группам и подтверждал наличие тяжелого ИИ. Уровень нарушения сознания по ШКГ соответствовал

глубокому оглушению - сопору ($10,6 \pm 1,4$ баллов в 1 –й группе, $10,8 \pm 1,7$ балла – во 2-й).

При нейровизуализации головного мозга у всех пациентов был исключен геморрагический инсульт. На КТ диагностированы ишемические очаги: у 60% пациентов в системе средних мозговых артерий (лобная, теменная и височная доли), у 30% - поражение артерий вертебро-базилярной системы на различных уровнях (ствол), у 15% пациентов диагностирована энцефалопатии со старыми изменениями. Межгрупповые отличия по локализации патологического процесса были не достоверными.

Анализ результатов лечения показал, что при стандартной терапии острого ИИ до 5 суток наблюдения нарушения сознания и неврологических функций сохранялись на уровне, близком к исходному (рис. 1, 2).

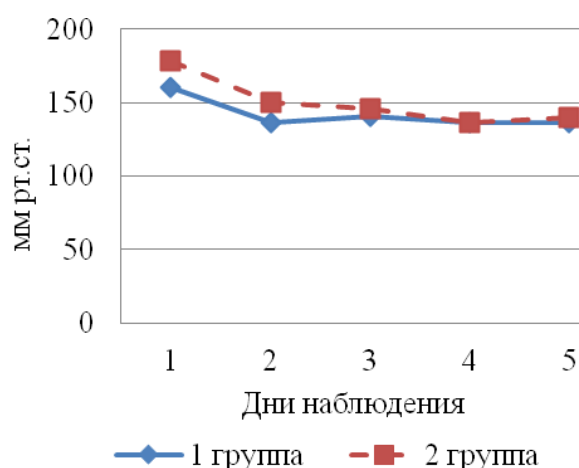


Рис. 1 Динамика расстройств сознания (шкала ком Глазго баллы)

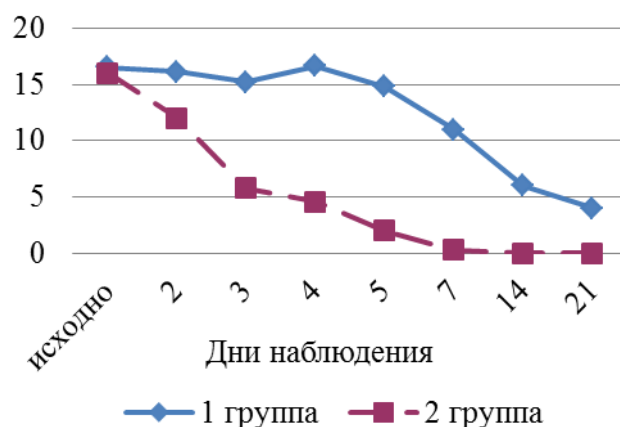


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита (шкала NIHSS, баллы)

К 7 суткам наблюдения у больных этой группы уровень сознания восстанавливался до умеренного оглушения ($13,2 \pm 0,5$ балла по ШКТГ), а дефицит неврологических функций сокращался до $10,5 \pm 1,5$ баллов ($p=0,001$) по шкале NIHSS, продолжая снижаться до $4,8 \pm 0,2$ балла к 21 суткам.

На фоне применения амантадина по схеме ступенчатой терапии мы отмечали ускоренный регресс неврологической симптоматики. Так, у больных 2 группы уровень сознания восстанавливался до нормы ($14,5 \pm 0,5$ балла по ШКТГ) уже с 4 суток от начала заболевания. К этому сроку степень неврологического дефицита сокращалась до $4,6 \pm 0,1$ баллов ($p=0,001$) по NIHSS, продолжая прогрессивно уменьшаться до $1,5 \pm 0,1$ балла к 21 суткам. Это сопровождалось достоверным ($p=0,001$) увеличением силы мышц верхней конечности (рис. 3) и восстановлением движения нижней группы мимических мышц (рис. 4). С 3 суток наблюдения на фоне амантадина достоверно уменьшалась выраженность дизартрии: с $1,7 \pm 0,3$ балла при поступлении до $1,1 \pm 0,1$ балла, тогда как при стандартной терапии исходная выраженность дизартрии в ходе наблюдения не изменялась.

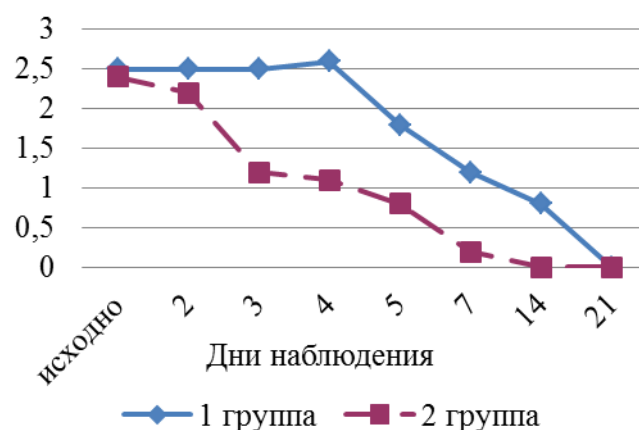


Рис. 3. Динамика показателя «слабость мышц верхней конечности» (баллы)

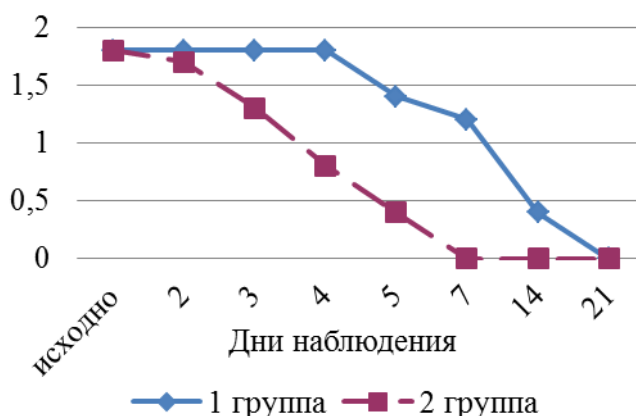


Рис. 4. Динамика показателя «слабость мимических мышц» (баллы)

Сравнительный анализ эффективности мультимодальной фармакотерапии показал, что на 21 сутки заболевания у больных, получавших амантадин по ступенчатой схеме, уровень ежедневной жизненной активности или функциональный статус (табл. 1) соответствовал минимальному ограничению и достоверно превышал уровень контрольной группы.

Таблица 1

Анализ эффективности амантадина по конечным точкам наблюдения

Показатель	1 группа (контрольная)	2 группа (опытная)	Достоверность отличий
------------	---------------------------	-----------------------	--------------------------

Индекс Бартел			
7 сутки, баллы	15,0±3,9	75,0±7,4	0,001
21 сутки, баллы	45,0±3,8	96,4±1,2	0,001
Короткое обследование когнитивных функций, MMSE			
7 сутки, баллы	20,7±2,1	27,9±0,3	0,001
21 сутки, баллы	26,7±1,6	28,5±0,6	0,101
Модифицированная шкала Рэнкина (МШР)			
21 сутки, баллы	2,1±0,9	1,6±0,3	p=0,0112
Койко/день в ОИТ, дни ДИ 95%	6,2±2,3 3,5-10,6	3,9±0,1 3,5-4,1	p=0,041
Койко/день в ОИТ, дни ДИ 95%	22,2 ±4,1 18,4-28,1	18, ±3,4 14,5-22,8	p=0,048

Одновременно мы отмечали достоверно лучшую сохранность когнитивных функций (по шкале MMSE) на фоне ускоренного восстановления глобального статуса (по МШР) к 21 суткам наблюдения.

Параллельный анализ состояния витальных функций и гомеостатического метаболизма выявил следующее (табл.2):

Таблица 2

Динамика показателей витальных функций

Показатель	Группа	Дни болезни				
		Исходно	2	3	4	5
АД сист., мм рт. ст.	1 группа	170,0±8,3	156,7±4,5	150,3±7,7	146,7±6,9	136,7±5,4
	2 группа	178,6±7,2	150,0±2,6	145,7±3,3	136,7±2,8	140,2±2,5
	<i>p</i>	0,105	0,019	0,780	1	-
АД диаст., мм рт. ст.	1 группа	100,0±2,6	81,7±5,1	76,7±7,6	86,7±4,8	77,2±3,7
	2 группа	110,0±7,6	94,3±4,8	82,8±4,2	81,7±4,0	82,5±4,8
	<i>p</i>	0,084	0,007	0,306	0,378	0,846
ЧСС, в мин.	1 группа	96,0±4,6	97,3±3,4	91,3±6,4	88,7±4,6	86,7±2,8
	2 группа	99,1±2,3	73,7±3,2	76,0±2,2	73,63±2,0	68,3±0,1
	<i>p</i>	0,088	0,010	0,014	0,008	0,001
ЧД, в мин.	1 группа	17,3±0,2	16,8±0,3	17,0±0,2	16,8±0,2	17,0±0,2

	2 группа	17,6±0,2	17,0±0,3	16,3±0,2	16,0±0,2	16,0±0,2
	<i>p</i>	0,462	0,748	0,498	0,144	0,041
SatO ₂ , %	1 группа	95,6±0,3	96,3±0,2	96,8±0,2	97,1±0,3	98,2±0,7
	2 группа	95,7±0,3	97,0±0,2	97,8±0,1	98,0±0,1	98,0±0,1
	<i>p</i>	0,913	0,892	0,003	0,001	-
t тела, °C	1 группа	37,1±0,2	37,2±0,2	36,8±0,2	36,9±0,2	36,6±0,1
	2 группа	36,8±0,1	36,7±0,1	36,6±0,1	36,5±0,1	36,6±0,2
	<i>p</i>	0,110	0,080	0,282	0,021	-

Исходная артериальная гипертензия (160,0±8,3мм рт. ст. у больных в 1-й группе, 178,6±7,2 мм РТ. ст – во 2-й группе) эффективно корригировалась в первые сутки пребывания больных в отделении интенсивной терапии при сохранении гипердинамического типа кровообращения на протяжении всего периода наблюдения без достоверных межгрупповых различий. Исходная тахикардия (до 96,0±5 уд в 1 мин) на фоне инфузии амантадина достоверно уменьшалась до репрезентативной нормы со вторых суток интенсивной терапии и сохранялась на этом уровне весь срок наблюдения. Причем, интервал QT на фоне инфузии амантадина не выходил за пределы нормы. Показатели сатурации крови кислородом, улучшаясь в процессе лечения, не имели достоверных межгрупповых различий. Введение амантадина достоверно не влияло на скорость нормализации уровня гликемии в крови.

На фоне в/в введения амантадина достоверно ($p=0,001$) увеличивалась скорость разрешения исходного лейкоцитоза (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей клинического анализа крови

Показатели	Группа	Дни болезни, сутки		Отличия между этапами, <i>p</i>
		1	5	
Гемоглобин	1 группа	152,2±2,4	144,0±4,4	0,207

(г/л)	2 группа	151,0±3,1	129,3±7,4	0,066
	<i>p</i>	0,504	0,142	
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	1 группа	4,5±0,2	4,8±0,2	0,732
	2 группа	4,4±0,1	4,2±0,2	0,225
	<i>p</i>	0,398	0,133	
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	1 группа	10,7±1,1	9,2±0,6	0,405
	2 группа	9,7±0,8	6,4±0,6	0,061
	<i>p</i>	0,118	0,001	
Палочко ядерные, %	1 группа	3,7±0,9	8,0±2,3	0,001
	2 группа	3,9±0,5	1,7±0,2	0,201
	<i>p</i>	0,921	0,039	
Сегментоядерн ые, %	1 группа	66,8±3,9	75,0±1,3	0,001
	2 группа	68,6±1,6	64,7±2,1	0,468
	<i>p</i>	0,687	0,003	
Лимфоциты, %	1 группа	14,0±3,0	15,0±1,0	0,421
	2 группа	15,8±2,0	27,0±1,0	0,053
	<i>p</i>	0,219	0,001	

Так, на 5 сутки наблюдения при стандартном лечении количество лейкоцитов снижалось с $10,7 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ до $9,2 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, тогда как у больных 2-й группы в эти сроки наблюдения количество лейкоцитов в крови соответствовало $6,4 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$. Введение амантадина способствовало ускоренному восстановлению сниженного уровня лимфоцитов с 5 суток острого ИИ. Так, при поступлении больных в клинику количество лимфоцитов в крови больных снижалось до $14,0 \pm 3,0\%$ - в 1 группе и $15,8 \pm 2,0\%$ - во 2-й. К 5 суткам наблюдения при стандартной терапии их количество достоверно не отличалось от исходного уровня ($15,0 \pm 1,0\%$), а на фоне введения амантадина мы отмечали

достоверный рост ($p=0,001$) лимфоцитов до $27,0\pm 1,0\%$ ($p=0,053$ к исходному уровню).

Введение амантадина достоверно не влияло на скорость восстановления биохимических показателей функций почек (уровень креатинина) и печени (билирубин, общий белок, мочевины, трансаминазы крови).

Таким образом (табл.1), высокая скорость восстановления сознания, ускоренный регресс неврологической симптоматики, качественная стабилизация витальных функций способствовали достоверному сокращению длительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии на 2,5 койко-дня, общей госпитализации – на 3,8 койко-дня.

Выводы.

Результаты проведенного клинического исследования показали, чтоб

- ступенчатая терапия амантадином, начатая в первые 12 часов от начала острого ишемического инсульта сокращает сроки и глубину расстройств сознания, ускоряет регресс неврологической симптоматики, достоверно повышает показатели неврологических функций и качество жизни пациентов в целом;

- безопасность применения амантадина достоверно не отличается от безопасности стандартной терапии.

Литература:

1. Asdaghi N., Butcher K.S., Hill M.D. Risks and benefits of thrombolysis in the elderly/International Journal of Stroke -2012, vol. 7, Issue 2, p 142-149.
2. Kaste M., Norring B. From the World Stroke Day to the World Stroke Campaign one in six: act now!/International Journal of Stroke -2010, v 5, Issue 5, p 342-343.
3. Strong K., Mathers C. Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the World. Lancet neurol 2007, v 6, p 182-187.
4. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project -1981-86. Incidence, case fatality rates and overall

- outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarchnoid haemorrhage. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:16-22.
5. Wolg P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannei W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:312-8.
 6. Feigin V L laws C M Bennett D A Anderson C S Stroke epidemiology a review of population-based studies of incidence prevalence and case-fatality in the late 20th century *lancet Neurol* 2003 2 43-53.
 7. World Bank. Word Development Report. 1993 Investing in Health. New York: Oxford University Press, 1993.
 8. Early mortality following stroke: a prospective review/Silver F. L., Norris J. W., Lewis A. J., Hachinski V. C.// *Stroke*. – 1984. Vol. 15. - P. 492-496.
 9. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators/ Johnston K. C., Li J. Y., Lyden P. D., Hanson S. K., Feasby T.E., Adams R. J., Faught R. E., Haley E. C.//*Stroke*. - 1998. – Vol. 29, N 2. – P.447-453.
 10. Medical complications after stroke: a multicenter study/ Langhorne P., Stott D. J., Robertson L., MacDonald J., Jones L., McAlpine C., Dick F., Taylor G. S., Murray G.// *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, N 6. – P.123-1229.
 11. Interrelationship Among Common Medical Complications After Acute Stroke: Pneumonia Plays an Important Role/ R. Ji, D. Wang, H. Shen, Y. Pan, G. Liu, P. Wang, Y. Wang, H. Li, Y. Wang// *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P.3436-3444.
 12. The Neurologic Complications of Ischemic Stroke/N. I. Osemone//*US Pharm*. – 2013. – Vol. 38, N1/ - P. 1-5.
 13. Новые направления в патогенетической терапии инсульта/ С.А. Румянцева, Н.Г. Беневольская// *Атмосфера. Нервные болезни: журнал для практических врачей*. – 2006. - №4. – С. 29-34.
 14. Применение агонистов NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта/ Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. – 109;4. – С. 72-74.